

# Farmacovigilancia activa de metoclopramida 10 mg oral en pacientes del Programa de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos o diabetes mellitus tipo 2 en cinco hospitales del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de Quintero. Quintero, Chile.

<sup>2</sup>Asesoría de Farmacia, Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota. Chile.

<sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Doctor Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

<sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de Quillota. Quillota, Chile.

<sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Quilpué. Quilpué, Chile.

<sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Hospital La Calera. La Calera, Chile.

<sup>7</sup>Servicio de Farmacia, Hospital La Ligua. La Ligua, Chile.

<sup>8</sup>Químico Farmacéutico.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 29 de mayo de 2017, aceptado el 28 de diciembre de 2017.

Correspondencia a:

Carla Frez D. Aránguiz  
Tudela 380, Quintero, Chile.  
Teléfono: 32-2578926  
carla.frez@redsalud.gov.cl

CARLA FREZ<sup>1,a</sup>, YUSFEYE AWAD<sup>2,a</sup>, NILDA SÁNCHEZ<sup>3,a</sup>, ANDREA SILVA<sup>3,a</sup>, BEATRIZ MERCADO<sup>4,a</sup>, CONSTANZA MARCOTTI<sup>4,a</sup>, PATRICIA ARÉVALO<sup>5,a</sup>, KARINA APABLAZA<sup>5,a</sup>, PAULA FERNÁNDEZ<sup>6,a</sup>, DAYSI PÉREZ<sup>7,a</sup>

## Extrapyramidal adverse reactions to metoclopramide. A pharmacovigilance survey

**Background:** In 2013 the Chilean regulatory sanitary agency issued a warning concerning dose adjustment and use restriction to avoid severe adverse effects of metoclopramide such tardive dyskinesia. **Aim:** To study dyskinesia type adverse effects in a population using metoclopramide. **Material and Methods:** A cross sectional observational study was conducted among patients pertaining to palliative care and diabetes mellitus programs and consuming 10 mg/day or more of metoclopramide. Patients were interrogated looking for extrapyramidal signs and symptoms using a questionnaire validated by two neurologists. **Results:** In 40% of diabetic patients with gastroparesia and 35% of palliative care patients, extrapyramidal adverse reactions to metoclopramide were suspected. Palliative Care patients suffered the largest number of adverse events. The period of use and individual doses of the drug were largely above Chilean regulatory agency recommendations in all cases. **Conclusions:** A significant number of patients using metoclopramide could experience extrapyramidal adverse reactions.

(Rev Med Chile 2018; 146: 876-884)

**Key words:** Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Dyskinesias; Metoclopramide; Pharmacovigilance.

La presente investigación fue realizada como parte de las labores habituales de los autores y no recibió financiamiento externo alguno. Tras el inicio masivo en la producción industrial de los medicamentos, se comenzaron a evidenciar los primeros casos de efectos adversos asociados a su uso, siendo uno de los más relevantes la focomelia asociada al uso de la talidomida<sup>1</sup>. De esta forma, surge la Farmacovigilancia (FV) como disciplina

orientada a determinar los efectos nocivos que producen los medicamentos tras su administración en la población, que lleva a la creación, en el año 1968, del Centro Internacional de Monitoreo de Seguridad de Medicamentos (Uppsala Monitoring Center), ubicado en Suecia<sup>2,3</sup>.

La Farmacovigilancia comprende un conjunto de actividades informativas, científicas y de acciones clínicas, administrativas y reguladoras,

que se cumplen con el aporte de profesionales de la salud, universidades, industria farmacéutica, reguladores y pacientes, con el objetivo de contribuir con mayor seguridad en el uso de la terapia farmacológica<sup>4</sup>. En la actualidad, es una disciplina consolidada a nivel mundial, la cual hace énfasis en la prevención, comprensión y evaluación de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos<sup>5</sup>.

A nivel local, esta disciplina inicia sus actividades oficiales en el año 1996, con la incorporación de Chile al Centro de Monitorización en Uppsala<sup>3</sup>, fijándose en el año 2010 la normativa que regula las actividades de FV (Decreto Supremo N° 3/2010 y Norma Técnica N° 140)<sup>6,7</sup>. La norma establece que todos los profesionales de la salud tienen el deber de notificar todas las sospechas de reacción adversa a medicamentos (RAM) de las que tengan conocimiento, los plazos en que se deben efectuar los reportes y la necesidad de contar con un encargado de FV que centralice toda la información, entre otras actividades<sup>7</sup>. Este hecho estimuló la investigación en el campo de la FV en Chile<sup>8</sup>.

Así también, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) desarrolló fuertemente las actividades de FV con la creación del Centro de Información de Medicamentos (CENIMEF), el que posteriormente se transformó en el Subdepartamento de Farmacovigilancia, dependiente de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)<sup>3,9</sup>, quienes dentro de sus actividades se hicieron cargo de la difusión de alertas sanitarias, haciendo eco de la información de los distintos organismos internacionales (Food and Drugs Administration [FDA], European Medicines Agency [EMA], etc).

Es así como en el año 2013, el ISP emitió una alerta sanitaria en donde indica que metoclopramida puede producir, en algunos pacientes susceptibles, movimientos involuntarios tipo espasmos musculares de cabeza y cuello, además de discinesia tardía (movimientos incontrolables como muecas y tics), sugiriendo un esquema terapéutico no superior a 5 días y en pacientes específicos<sup>10</sup>.

La metoclopramida es un neuroléptico ampliamente utilizado por la población, por más de 30 años, debido a sus propiedades antieméticas y procinéticas<sup>11,12</sup>. En Chile, está registrado para uso en reflujo gastroesofágico, náuseas y vómitos, estasis gástrica diabética, entre otras indicaciones<sup>13</sup>. Además, metoclopramida forma parte del

Formulario Nacional de Medicamentos para las mismas indicaciones, cuya última actualización data del año 2005<sup>14</sup>.

Debido a que es un medicamento presente en el Formulario Nacional, que presenta variadas funciones, es de bajo costo y tiene un potente efecto como antiemético, figura en los arsenales farmacológicos de diversos servicios de salud, entre ellos el Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota (SSVQ)<sup>15</sup>.

En el SSVQ, metoclopramida es utilizado ampliamente en el tratamiento de los pacientes pertenecientes al Programa de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos (AD y CP) o con algún trastorno digestivo como es el caso de quienes padecen diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>16,17</sup>. Frecuentemente, el medicamento es utilizado para las indicaciones establecidas, pero por períodos que van desde los 15 días a, incluso, años de tratamiento.

Si bien en las guías clínicas de cuidados paliativos este medicamento es recomendado como línea básica de tratamiento<sup>18,19</sup>, no se establece un período máximo para su uso ni ajuste de dosis por peso<sup>10,20</sup>. Es por ello que, al conocer la alerta sanitaria emitida por el ISP, donde se sugiere período de tratamiento y ajuste por peso, un grupo de químicos farmacéuticos del SSVQ decidió estudiar la presencia de RAM extrapiramidales en nuestros centros de salud asociadas al uso de metoclopramida, con el objetivo de cuantificar la prevalencia de dicho efecto en la realidad local, con miras a fundamentar el cambio en los hábitos de prescripción de este medicamento.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio transversal y observacional en los hospitales de Quintero, Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Quillota, La Calera y La Ligua del SSVQ, entre octubre de 2015 y enero de 2016, el cual contó con la aprobación del Comité Ético Científico del Hospital Dr. Gustavo Fricke.

La población escogida incluyó a los pacientes adultos del programa AD y CP y pacientes DM2, que utilizaban 10 mg o más de metoclopramida vía oral y que aceptaron participar en el estudio.

El cálculo de la población por cada centro fue realizado tomando el número de pacientes con retiro de metoclopramida 10 mg vía oral desde los

distintos servicios de farmacia, obteniéndose una población total de 102 pacientes. Considerando este universo, un nivel de confianza de 95% y una pérdida estimada de 15%, se obtuvo un tamaño muestral de 44 pacientes (Tabla 1).

Se excluyeron los pacientes adultos atendidos en policlínico con indicación de metoclopramida que no pertenecían a estos programas, menores de 18 años, pacientes adultos a quienes se les hubiera cambiado tratamiento al momento de la entrevista y pacientes que presentaran trastornos extrapiramidales previos no asociados al consumo de metoclopramida.

Para buscar adecuadamente este evento adverso, se diseñó una encuesta tipo, la que se sometió a evaluación de 2 neurólogos pertenecientes al SSVQ, con el fin de que el diseño de las preguntas nos permitiera detectar la presencia de movimientos involuntarios.

La recolección de los datos se efectuó mediante una entrevista, durante la cual se aplicó la encuesta, ya sea a los pacientes o a sus cuidadores, previa firma de un consentimiento informado, resguardando la confidencialidad de los pacientes involucrados mediante la creación de un acrónimo para cada uno.

Los datos obtenidos se compararon con lo establecido en la Nota Informativa de Seguridad emanada desde el ISP el 12 de agosto de 2013, donde se establece lo siguiente<sup>10</sup>:

La dosis máxima de metoclopramida a utilizar es de 0,5 mg/Kg peso en 24 h para adultos y niños.

Evitar el uso de metoclopramida en menores de 1 año.

Para niños y adolescentes entre 1 y 18 años, el uso se debe reservar como segunda línea de tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios

y prevención de náuseas y vómitos tardíos postquimioterapia. La duración del tratamiento no debe superar los 5 días.

Para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico, se utilizó el test de Morisky y Green<sup>21</sup>, tanto para metoclopramida como para los medicamentos concomitantes. Se analizó la terapia farmacológica en cuanto a efectos adversos e interacciones utilizando los programas Micro-medex Drug Information® (v1581\_1802031433, Greenwood Village, Colorado, EE.UU.) y Medscape Interaction Checker® (v 4.5.1, New York, EE.UU.), mientras que en relación al efecto de las enfermedades concomitantes, se realizó una búsqueda bibliográfica acerca de la aparición de los movimientos involuntarios (temblor generalizado; temblor en brazos, piernas, cabeza, mandíbula, movimiento y succión de la lengua, y mezcla de alguno de estos)<sup>22-24</sup>.

Una vez que se detectó alguna sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM), se analizó la causalidad de las mismas a través del algoritmo de Naranjo<sup>25</sup>.

A través de la aplicación del cuestionario (Figura 1) y de la revisión de los registros de farmacia, se recopilaron los siguientes datos: género, edad, peso, dosis, frecuencia, tiempo de terapia prescrita, días de tratamiento, patologías y fármacos concomitantes. Con estos datos se obtuvo la siguiente información: dosis ajustada por peso, resultados de algoritmo de Naranjo y resultados del test de Morisky y Green. Los resultados se registraron en una planilla Excel 2007, desde la cual se realizaron los cálculos estadísticos utilizados.

## Resultados

De la muestra calculada (44 pacientes), no se obtuvo la información completa de 5 de ellos, por lo que se descartaron, trabajando con un *n* final de 39 pacientes. Ochenta y siete por ciento (34) de ellos correspondía al programa AD y CP y 13% (5) tenía diagnóstico de gastroparesia diabética. Respecto del género, 64% (25) eran mujeres, mientras que el rango etario fluctuó entre 42 y 88 años (Tabla 2).

Al aplicar el test de Morisky y Green, 49% (19) resultó adherente al tratamiento farmacológico con metoclopramida. Las respuestas inciertas se consideraron como no adherentes.

**Tabla 1. Cálculo de la población para el desarrollo del estudio**

<b>Total de la población (n)</b>	<b>102</b>
Nivel de confianza o seguridad (1-a)	95%
Precisión (d)	5%
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir p)	4%
Tamaño muestral (n)	39
Proporción esperada de pérdidas	15%
Muestra ajustada a las pérdidas	44



SERVICIO DE SALUD VIÑA DEL MAR-QUILLOTA  
SUBDIRECCIÓN GESTIÓN ASISTENCIAL  
UNIDAD DE FARMACIA

**En Red servimos a más**

1. NOMBRE: \_\_\_\_\_
2. EDAD: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_
3. DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_
4. ¿QUÉ MEDICAMENTOS TOMA?:  
NOMBRES.....  
.....  
.....  
.....

TEST MORINSKY: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO

- A. ¿SE OLVIDA ALGUNA VEZ DE TOMAR SUS MEDICAMENTOS? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO
- B. ¿TOMA SUS MEDICAMENTOS A LA HORA INDICADA? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO
- C. CUANDO SE ENCUENTRA BIEN ¿DEJA ALGUNA VEZ DE TOMAR SUS MEDICAMENTOS? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO
- D. SI ALGUNA VEZ SE SIENTE MAL ¿DEJA DE TOMAR SUS MEDICAMENTOS? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO

5. SEGÚN LOS REGISTROS DE FARMACIA USTED RETIRA METOCLOPRAMIDA 10 MG VIA ORAL.  
USTED ESTÁ TOMANDO METOCLOPRAMIDA: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO

SI LA RESPUESTA ES SÍ APLICAR TEST DE MORINSKY Y GREEN.  
SI LA RESPUESTA ES NO CONSULTAR EL MOTIVO: .....

6. EXTRAER INFORMACIÓN DESDE REGISTRO DE FARMACIA  
FECHA INICIO TRATAMIENTO CON METOCLOPRAMIDA: \_\_\_\_\_ DOSIS/DIA: \_\_\_\_\_ ÚLTIMA DOSIS  
ADMINISTRADA (FECHA): \_\_\_\_\_

TEST MORINSKY: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO

- A. ¿SE OLVIDA ALGUNA VEZ DE TOMAR METOCLOPRAMIDA? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO
- B. ¿TOMA METOCLOPRAMIDA A LA HORA INDICADA? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO
- C. CUANDO SE ENCUENTRA BIEN ¿DEJA ALGUNA VEZ DE TOMAR ESTE MEDICAMENTO? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO
- D. SI ALGUNA VEZ SE SIENTE MAL ¿DEJA DE TOMAR LA METOCLOPRAMIDA? \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO

PARA LAS SIGUIENTES PREGUNTAS, EL INVESTIGADOR DEBERÁ DETECTAR EN EL PACIENTE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS O EN SU DEFECTO ESTAS OBSERVACIONES LAS RELATARÁ EL PACIENTE O SU CUIDADOR. SE REGISTRARÁN AQUELLOS MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS QUE SE PRESENTEN EN UNA FECHA POSTERIOR A LA INDICACIÓN DE METOCLOPRAMIDA 10 MG VIA ORAL, NO IMPORTANDO QUE HUBIERA TENIDO EXPOSICIONES PREVIAS AL FÁRMACO:

OBSERVACION DE MOVIMIENTOS FACIALES INVOLUNTARIOS: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO  
SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

OBSERVACIÓN DE "BAMBOLEO" DEL CUERPO O CUALQUIER PARTE DEL CUERPO: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO  
SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

DIFICULTAD PARA MOVERSE O CAMINAR: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO  
SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

OBSERVACIÓN DE MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS DE LOS DEDOS DE LAS MANOS: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO  
SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

OBSERVACIÓN DE CUALQUIER MOVIMIENTO NO CONTROLADO: \_\_\_ SÍ \_\_\_ NO  
SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_  
SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

**Figura 1.** Cuestionario al paciente o cuidador.

La dosis de metoclopramida utilizada en los pacientes DM2 se encontraba ajustada a su peso (0,5 mg/Kg/día), no así la dosis utilizada en los pacientes AD y CP, la cual se hallaba sobre esta recomendación en 20% (8) de los casos analizados. El rango de dosis considerado se tomó de las recomendaciones del ISP<sup>10</sup> (Tabla 3).

Del total de usuarios de metoclopramida analizados en este estudio, 36% (14) presentó sospecha de RAM del tipo movimientos involuntarios, las que se subdividían en: 14% (2) con diagnóstico de gastroparesia y 86% (12) pertenecientes al programa de AD y CP (Tabla 4). Estas sospechas de RAM fueron clasificadas de la siguiente manera según el algoritmo de Naranjo: 21% (3) resultó probable,

36% (5) fue evaluado como posible y 43% (6) se catalogó como improbable (Tabla 5).

Al analizar la terapia farmacológica, se encontró que de los 8 pacientes con sospechas de RAM de tipo movimientos involuntarios clasificadas como probables o posibles, 63% (5) de ellos utilizó medicamentos que también podrían provocar movimientos involuntarios o bien presentaban una patología metabólica (DM2) que puede causar síntomas similares o ambas (Tabla 6).

El tiempo de duración del tratamiento con metoclopramida varió entre 2 días y 47 meses, muy alejado de la recomendación del ISP.

En cuanto al lugar en donde se detectaron movimientos, se encontraron pacientes con temblor

**Tabla 2. Detalle de los pacientes en estudio clasificados por género y diagnóstico**

Género	Frecuencia (n = 39)	Porcentaje (%)
Mujeres	25	64
Hombres	14	36
Total	39	100
Diagnóstico	Frecuencia (n = 39)	Porcentaje (%)
Cáncer terminal, Programa AD y CP	34	87
Gastroparesia diabética	5	13
Total	39	100

**Tabla 3. Frecuencia de pacientes en relación a la dosis ajustada por peso**

Diagnóstico	Frecuencia (n = 39)	Porcentaje (%)
Dosis día mayor a D <sub>máx</sub> met (Cáncer terminal, AD y CP)	8	20
Dosis día mayor a D <sub>máx</sub> met (Gastroparesia diabética)	0	0
Pacientes sin peso registrado	7	18
Dosis ajustada al peso (Cáncer terminal AD y CP y gastroparesia diabética)	24	62
Total	39	100

D<sub>máx</sub> met= dosis máxima diaria de metoclopramida (0,5 mg/kg peso/día).

**Tabla 4. Distribución del número total de pacientes con sospecha de RAM tipo movimientos involuntarios durante el período en estudio**

Diagnóstico	Pacientes con RAM	Porcentaje (%)
Gastroparesia diabética	2 (n = 5)	14
Cáncer terminal, AD y CP	12 (n = 34)	86
Total	14	100

**Tabla 5. Clasificación de las sospechas de RAM según causalidad**

Causalidad	Cantidad n = 14 (%)
Cierta	0 (0)
Probable	3 (21)
Posible	5 (36)
Improbable	6 (43)
Condicional	0 (0)
No evaluable	0 (0)

**Tabla 6. Distribución de los pacientes con RAM posible y probable e interacción farmacológica, por patología o sin presencia de interacción**

Diagnóstico	Patología metabólica concomitante	Medicamento con interacción	Causalidad
Cáncer próstata	n. p.	n. p.	Probable
Cáncer piel	n. p.	n. p.	Probable
Cáncer pulmonar	n. p.	Salbutamol	Posible
Cáncer gastroesofágico	n. p.	Sertralina	Posible
Cáncer colorrectal	n. p.	Morfina v.o.	Posible
Cáncer próstata	n. p.	Morfina v.o.	Posible
Cáncer pulmonar	D. Mellitus	Metadona v.o.	Posible
Cáncer colon	n. p.	n. p.	Probable
Total pacientes = 8			

n. p.= no presenta.

generalizado (3), en brazos (4), piernas (2), cabeza (1), mandíbula (1), movimiento y succión de la lengua (2), y mezcla de alguno de estos.

La prevalencia de sospecha de RAM en los pacientes con DM2 fue de 40% y en los pacientes de AD y CP fue de 35%.

## Discusión

El presente trabajo constituyó el primer esfuerzo colaborativo de los farmacéuticos del SSVQ para contribuir al uso seguro y eficaz de los medicamentos en los establecimientos de la red. El estudio se clasificó como FV activa, puesto que se buscó dirigidamente a los pacientes usuarios de metoclopramida en base a una alerta sanitaria emanada por el ISP y otras entidades internacionales. La alerta se consideró principalmente preocupante dado el amplio uso del fármaco en nuestros centros, especialmente en pacientes beneficiarios del programa de AD y CP o con diagnóstico de gastroparesia diabética.

Este estudio evidenció que la utilización de metoclopramida en adultos mayores y por tiempo prolongado (mayor a 5 días) fueron factores de riesgo en la aparición de efectos adversos de tipo movimientos involuntarios<sup>10</sup>.

A pesar que solo 49% de los pacientes analizados eran adherentes al tratamiento con metoclopramida, ello no fue considerado como un factor que incidiera en los resultados, ya que

según la evidencia, esta reacción adversa se puede manifestar dentro de los primeros 5 días de tratamiento (promedio 1 día de tratamiento)<sup>26</sup>. Esto se evidenció en un adulto mayor, quien presentó movimientos involuntarios con una sola dosis del medicamento, y cuya sospecha de RAM fue clasificada como probable.

Dentro de las múltiples causas que se pueden asociar con movimientos involuntarios, y que se encuentran presentes en la población de nuestros centros, están algunas alteraciones metabólicas como la hiperglicemia y el inicio de la diabetes mellitus, así como también el cáncer (lesiones ocupantes de espacio como los tumores)<sup>22,23,27</sup>. Este trabajo no evaluó estilos de vida, como el alcoholismo, los cuales podrían influir eventualmente en el desarrollo de los síntomas pesquisados<sup>27</sup>. También, se encontraron dentro de la muestra otros medicamentos concomitantes que se asocian con la aparición de movimientos involuntarios similares a los descritos para metoclopramida<sup>24,28</sup> (Tabla 6).

En lo que respecta al lugar del cuerpo afectado por los movimientos involuntarios, estuvieron en concordancia con la literatura, donde se especifica que estos movimientos pueden afectar cualquier parte del cuerpo, aunque la boca y la lengua son las zonas afectadas con mayor frecuencia<sup>27</sup>.

El estudio evidenció que no se realiza ajuste de dosis según peso corporal, como recomienda el ISP<sup>10</sup>. Esto resulta preocupante, considerando que la dosis máxima corresponde a 0,5 mg/kg/

día y que es un medicamento de riesgo, con bajo índice terapéutico<sup>29</sup>, que ha sido objeto de alerta por parte de las instituciones reguladoras internacionales<sup>30,31</sup>.

La realización de las entrevistas y, sobre todo, las preguntas de la encuesta, permitieron evidenciar este efecto adverso, el cual había pasado inadvertido tanto para los propios pacientes y familiares, así como para los clínicos que visitaban a los pacientes de AD y CP en sus domicilios, ya que está descrito en la literatura que este tipo de movimientos pueden ser prácticamente imperceptibles para el paciente y los familiares (Benítez P., Fortea M., Hernández M., Pérez J. Discinesia tardía inducida por neurolepticos. A propósito de un caso. *Psiquiatr Biol* 2010; 17 (3): 102-6).

Según la literatura, la prevalencia de movimientos extrapiramidales con el uso de este fármaco supera a 10% (Medscape. 2016. [En línea] <http://reference.medscape.com/drug/reglan-metozdv-odt-metoclopramide-342051#0> [consultado el 15 de febrero de 2016]). A su vez, de acuerdo a reportes de los últimos 20 años de la FDA, actualizadas al 28 de agosto de 2017, se han reportado 46.547 reacciones adversas asociadas a metoclopramida, de las cuales 14.395 (30,93%) han sido por movimientos extrapiramidales, siendo las personas de 60 años o más las de mayor incidencia, 41,87% (19.489) de los casos (eHealthMe. Personalized Health Information. 2017. Metoclopramide and Extrapyramidal disorder - from FDA reports. [En línea] <http://www.ehealthme.com/ds/metoclopramide/extrapiramidal-disorder/> [Consultado el 5 de septiembre de 2017]).

Nuestro estudio presentó una prevalencia elevada de la aparición de estas reacciones adversas, entre 35 y 40%, en parte debido a que 71,4% (10) de los pacientes con sospecha de RAM tenía 60 años o más, además, no se realizaba ajuste de dosis según peso ni función renal, y porque existían fármacos concomitantes que provocan este mismo efecto adverso.

Dado que el objetivo del estudio fue la detección de la prevalencia de reacciones extrapiramidales en nuestra población usuaria de metoclopramida, no se consideró excluir pacientes usuarios de otros medicamentos que pudieran causar el mismo tipo de reacción, y tampoco incluir el análisis de otras variables, como la evaluación de la función renal o el efecto de polimorfismos genéticos. A su vez, el instrumento diagnóstico utilizado

fue diseñado localmente y no ha sido probado en estudios previos. Cabe mencionar que fue revisado por 2 expertos y aplicado a 5 pacientes previo al estudio. Este instrumento facilitó la recolección de los datos, pero dificultó la comparación de nuestros resultados con estudios previos. Sin embargo, estos datos pueden servir de base a futuros trabajos que intenten determinar la influencia de las variables anteriormente mencionadas y otros factores externos en la ocurrencia de este tipo de reacciones adversas.

La metoclopramida forma parte de numerosas guías de AD y CP, entre ellas la guía clínica de referencia internacional de IAHPC (*International Association for Hospice & Palliative Care*)<sup>32</sup>. En estas guías, se la menciona como fármaco de primera línea, sin embargo, no se consideran períodos de tratamientos ni el ajuste de dosis por peso corporal.

En vista de lo anterior, recomendamos implementar al menos 2 medidas fácilmente realizables en cualquier centro, tales como: monitoreo estrecho del tiempo de tratamiento y ajuste de dosis según peso corporal y función renal, pues se sabe que la metoclopramida debe ajustarse según *clearance* de creatinina hasta en 75% (Medscape. 2016. [En línea] <http://reference.medscape.com/drug/reglan-metozdv-odt-metoclopramide-342051#0> [consultado el 15 de febrero de 2016]). A la vista de los resultados, es importante promover la farmacovigilancia activa dentro de los centros hospitalarios, ya que a partir de ella se puede obtener la prevalencia de las reacciones adversas y establecer un plan de mejora para su prevención. Esta importante labor en nuestro país ha sido liderada por químicos farmacéuticos. Sin embargo, las actividades conducentes a la prevención y disminución de la incidencia de las RAM tendrán impacto profundo y duradero solo si se plantean como el trabajo de un equipo de profesionales de la salud que trabaje desde esta disciplina para mejorar la calidad, seguridad y eficacia de la atención de los pacientes.

## Referencias

1. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; 279: 303-5.
2. Red PARF. Documento Técnico N° 5. 2010. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. [En

- [En línea] <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625.es.pdf> [consultado el 04 de abril de 2017].
3. Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev Chilena Infectol* 2002; 19 supl 1: 1.
  4. Correa R, Alesso L, Bignone I, Bowring G, Jones J, Lindquist M, et al. 2012. Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. [En línea] <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22289es/s22289es.pdf> [consultado el 4 de abril de 2017].
  5. WHO. World Health Organization. 2011. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. [En línea] <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf> [consultado el 30 de noviembre de 2013].
  6. MINSAL. Ministerio de Salud. 2010. Decreto Supremo N° 3. Reglamento del sistema nacional del control de productos farmacéuticos de uso humano. [En línea] [http://www.leychile.cl/N?i=1026879&f=2011-12-26&p=\[consultado el 4 de abril de 2017\].](http://www.leychile.cl/N?i=1026879&f=2011-12-26&p=[consultado el 4 de abril de 2017].)
  7. MINSAL. Ministerio de Salud. 2012. Norma Técnica N° 140. [En línea] [web.minsal.cl/portal/url/item/c4a31a-d6db50e085e040010165017a39.pdf](http://web.minsal.cl/portal/url/item/c4a31a-d6db50e085e040010165017a39.pdf) [consultado el 4 de abril de 2017].
  8. Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile* 2014; 142: 998-1005.
  9. ISP. Instituto de Salud Pública. 2013. Departamento ANAMED: Quiénes somos. [En línea] [www.ispch.cl/anamed/quienes\\_somos](http://www.ispch.cl/anamed/quienes_somos) [consultado el 21 de agosto de 2014].
  10. ISP. Instituto de Salud Pública. 2013. Nota Informativa de seguridad sobre Metoclopramida. [En línea] 10. [http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/08/nota\\_informativa\\_seguridad\\_metoclopramida\\_0.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/08/nota_informativa_seguridad_metoclopramida_0.pdf)
  11. Brunton L, Lazo J, Parker K, Goodman, Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* McGraw-Hill Interamericana Editores 11ª Edición. Nueva York, EE.UU. 2007; 985-6.
  12. Rao A, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardie dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 31: 11-9.
  13. ISP. Instituto de Salud Pública. 2013. Sistema de Consulta de productos registrados. [En línea] [registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx? RegistroISP=f-4185/15](http://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=f-4185/15) [consultado el 4 de abril de 2017].
  14. MINSAL. Ministerio de Salud. 2005. Formulario Nacional de Medicamentos. Dto. N° 194. Publicación del Diario Oficial de 10.03.2006. Página 19. [En línea] <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=247938&idParte=0> [consultado el 15 de febrero de 2016].
  15. SSVQ. Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota. 2014. Arsenal Farmacológico consultorios generales urbanos y rurales Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota. Resolución N° 785 de fecha 15.10.2014 de la Secretaria Regional Ministerial de Salud, Región Valparaíso. Página 5. [En línea] <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1082045> [consultado el 15 de febrero de 2016].
  16. Bosca M, Martí L, Mínguez M. Aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con gastroparesia. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 30 (6): 351-9.
  17. Navas C, Paten N, Lacy B. Gastroparesis: Medical and Therapeutic Advances. *Dig Dis Sci* 2017; 62 (9): 2231-40.
  18. MINSAL. Ministerio de Salud. 2011. Guía clínica AUGÉ. Alivio del Dolor por cáncer avanzado y Cuidados Paliativos. Serie Guías Clínicas. Páginas 36-40. [En línea] <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213e-d52c2723d1e04001011f011398.pdf> [consultado el 15 de febrero de 2016].
  19. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N°2006/08. Página 29. [En línea] [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_428\\_Paliativos\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_compl.pdf) [consultado el 15 de febrero de 2016].
  20. EMA. European Medicines Agency. 1995-2017. [En línea] [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/uman/referrals/Metoclopramide/containing\\_medicines/uman\\_referral\\_000349.jsp&mid=W-C0b01ac05805c5161f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/uman/referrals/Metoclopramide/containing_medicines/uman_referral_000349.jsp&mid=W-C0b01ac05805c5161f) [consultado el 4 de abril de 2017].
  21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
  22. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Luquin Piudo MR, Burguera Hernández JA. Trastornos del movimiento (I): conceptos generales, clasificación de los síndromes parkinsonianos y enfermedad de Parkinson. *Medicine* 2015; 11 (74): 4415-26.
  23. Aragonés JM, Blanch C, Corominas G, Alonso-Valdés F, Alfonso S. Discinesia paroxística secundaria a hiperglucemia no cetogénica de inicio diabético. *Rev Neurol* 2014; 58: 286-7.
  24. Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL. Drug-induced myoclonus: a French pharmacovigilance

- database study. Myoclonies induites par les médicaments: une enquête française de pharmacovigilance. *Neurophysiol Clin* 2006; 36 (5-6): 333-6.
25. OMS. Organización Mundial de la Salud. 2003. Comité de Farmacia. Guía Práctica. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html> [consultado el 25 de agosto de 2015].
  26. Svendsen K, Wood M, Olsson E, Nordeng H. Reported time two once of neurological adverse drug reactions among different age and gender groups using metoclopramide: an analysis of the global database Vigibase®. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (5): 627-36.
  27. Solmi M, Pigato G, Kane J, Correll C. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci* 2018; 389: 21-7.
  28. Velásquez-Pérez JM, Marsal-Alonso C. Trastornos del movimiento inducido por fármacos. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 1): S57-S60.
  29. Kris M, Hesketh P, Somerfield M, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller J, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2932-47.
  30. AEMPS. Agencia Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2013. Metoclopramida. Restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. [En línea] [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_22-2013-metoclopramida.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_22-2013-metoclopramida.htm) [consultado el 30 de noviembre de 2013].
  31. Van der Meer YG, Venhuizen W, Heyland D, Van Zanten A. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? *Critical Care* 2014; 18: 502.
  32. IAHPIC. International Association for Hospice & Palliative Care. 2013. The IAHPIC Manual of Palliative Care 3rd Edition. <https://hospicecare.com/resources/publications/manual-of-palliative-care/> [Consultado el 5 de septiembre de 2017].